Ueber einen Fall von Melanosarcom mit ausgedehnten Metastasen

mit besonderer Berücksichtigung

der Verteilung des Pigments.



Inaugural-Dissertation

zur

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

vorgelegt der

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÆT

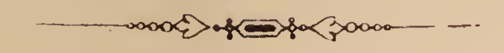
der

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÆT ZU FREIBURG i. B.

von

CARL STEINMETZ

approb. Arzt aus Paris.



Freiburg in Baden.

Buchdruckerei Hch. Epstein.

1891.

Dekan: Herr Prof. E. Baumann.

Referent: Herr Prof. E. Ziegler.

Meinem lieben Freunde und Collegen

Gustav Treupel.

Am 4. Oktober 1889 kam im pathologischen Institut der Universität Freiburg ein Fall von allgemeiner Sarcomatose zur Sektion, der mir zur näheren Bearbeitung von Herrn Professor Ziegler gütigst überlassen wurde. Schon durch die bei der Sektion konstatirte ganz allgemeine Ausbreitung der Metastasen in allen Organen, wodurch die auf allgemeine Sarcomatose gestellte klinische Diagnose in vollstem Masse Bestätigung fand, beachtenswert, wurde dieser Fall durch einen andern, erst bei der Sektion festgestellten Befund noch von besonderem Interesse. Es zeigte sich nämlich, dass ein Teil der Tumoren der inneren Organe schon makroskopisch eine deutliche, oft sehr intensive Pigmentirung erkennen liess. Da nun ein Zusammenhang mit Hämorrhagien nirgends bestand, und da man solche Sarcome, in denen sich erhebliche Mengen von Pigment bilden[1]) als Melanosarcome bezeichnet, so mussten diese Tumoren als Melanosarcome aufgefasst und die ganze Erkrankung als allgemeine Melanose bezeichnet werden. Die ganz ungleiche Verteilung der Färbung auf die verschiedenen Tumoren, derart, dass einzelne Tumoren z. B. im Gehirn intensiv schwarz, andere, z. B. die Hauttumoren makroskopisch fast ganz farblos erschienen, im Verein mit der ausgebreiteten, noch offenbar im Fortschreiten begriffenen Metastasenbildung, welche der Untersuchung eine Unzahl in den verschiedensten Stadien ihrer Entwicklung befindlicher Tumoren darbot, liess den Fall wohl geeignet erscheinen, bei der mikroskopischen Untersuchung vielleicht einigen Aufschluss über den noch so dunkeln Vorgang der Pigmentbildung in melanotischen Sarcomen zu gewinnen. Ehe ich jedoch an die nähere Beschreibung des

[1]) Ziegler: Lehrbuch der allg. path. Anatomie. S. 267. 6. Aufl.

Falls herantrete, soll zunächst im Folgenden nach kurzer allgemeiner Charakterisirung der Melanosarcome, über die verschiedenen über die Pigmentbildung in diesen Geschwülsten aufgestellten Theorien und über die dahin gerichteten Untersuchungen an der Hand der Literatur, soweit mir dieselbe zu Gebote stand, etwas näher berichtet werden.

Der Name „Melanose" stammt von Laennec[1]); er verstand darunter alle schwarzen Färbungen der einzelnen Körperteile mit Ausnahme des Lungenpigments und bezeichnete alle als eine „espèce de cancer". In Deutschland war Stromeyer der erste, der von melanotischen Sarcomen sprach; er machte aber keine genaueren Angaben.

Nach Virchow[2]) ist das Gebiet der melanotischen Geschwülste in 3 ganz getrennte Gruppen zu zerlegen, die jedoch in Beziehungen unter einander stehen:

1. einfache Melanome;
2. Melanosarcome;
3. Melanocarcinome.

Die Melanosarcome überwiegen weitaus unter der Zahl der melanotischen Geschwülste, und es sind viele Fälle, die in der älteren Literatur als melanotische Krebse bezeichnet sind, zweifellos den Melanosarcomen zuzurechnen. Die melanotischen Sarcome entstehen fast stets aus einem Gewebe, das normaler Weise schon Pigment enthält (Chorioidea — Haut — in der letzteren hauptsächlich aus den Pigmentmälern[3]) —; manchmal Nebennieren und Samenbläschen). Was den histologischen Bau angeht, so sind es teils Spindelzellen-, teils Rundzellensarcome, welche häufig alveoläre Struktur zeigen. Die grosse Mehrzahl der in der neuesten Zeit untersuchten Geschwülste waren plexiforme Angiosarcome.

---

[1]) Bulletin de l'Ecole de médecine de Paris. 1806. No. II. p. 24. Traité de l'auscultation médiate. T. 1. p. 28. cit. nach Virchow; Die krankhaften Geschwülste. 2. Bd.

[2]) l. c. S. 185.

[3]) vergl. Benzler: Die Naevi als Ursprungsstätten melanot. Sarkome. Inaug.-Diss. Berlin 1880. — Dieterich: Ein Beitrag zur Statistik und klinischen Bedeutung melanot. Geschwülste. Archiv für klin. Chirurgie XXXV. 1867. — P. Wagner: Münchener med. Wochenschrift. 1887. No. 33. S. 629: 19 Fälle von Melanosarcom.

Die melanotischen Sarcome sind ausgezeichnet durch ihre grosse Bösartigkeit, welche sich in der Fähigkeit kundgiebt, ungemein zahlreiche Metastasen in allen Organen zu erzeugen, und durch ihre dunkle Farbe, beruhend auf dem Pigmentgehalt. Das Pigment pflegt sehr unregelmässig verteilt zu sein, so dass in derselben Geschwulst, ja im selben Lappen völlig pigmentfreie neben intensiv pigmentirten Stellen zu finden sind; auch ist die Pigmentirung der einzelnen metastatischen Geschwülste eine sehr wechselnde; oft sind die metastatischen Tumoren viel stärker gefärbt als die primäre Geschwulst. Das Pigment selbst liegt in Form von amorphen Körnern teils in den Geschwulstzellen, teils in den bindegewebigen Bestandteilen und den Gefässscheiden. Diffuse Pigmentirungen kommen auch vor. Für die mikroskopische Betrachtung hat die Farbe des Pigments nichts charakteristisches. Der Ansicht gegenüber, das Melanin sei durch eine schwarzbraune, sepiaähnliche Farbe ausgezeichnet, hat Schmidt[1]) mit Recht betont, dass das Melanin seinen Namen lediglich dem makroskopischen Aussehen verdanke. Ueber die Herkunft und Bildung des Pigmentes gehen die Ansichten auseinander, und es stehen sich bis auf den heutigen Tag zwei Theorien gegenüber. Nach der einen entsteht das Pigment durch „metabolische Thätigkeit" der Geschwulstzellen selbst, nach der andern ist dasselbe hämatogenen Ursprungs. Ehe ich jedoch hierauf näher eingehe, möchte ich noch einer früheren Ansicht über die Entstehung der Melanosen Erwähnung thun, die eine Zeitlang ganz verlassen, auf welche jedoch mehrfach und zwar gerade in der letzten Zeit wieder hingewiesen worden ist[2]). Ich meine die Annahme einer primären Dyskrasie. Sie konnte sich einerseits auf die grosse Malignität der Melanosarcome stützen, andererseits auf eine Anzahl von Fällen, welche auch für die Erklärung der Pigmentbildung interessante Gesichtspunkte zu eröffnen schienen. Man hatte nämlich beobachtet, dass bei Schimmeln, die ja farbig geboren werden und erst nach einigen Wochen weisse Haare bekommen, sehr häufig Melanosarcome auftreten, die übrigens nur durch ihren Sitz Be-

---

[1]) Schmidt: Ueber die Verwandtschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente und deren Stellung zum sogenannten Hämosiderin. Virchow Archiv. Bd. 115. 1889.

[2]) vergl. Mattisen: Ein Fall von multiplem melanot. Sarcom. Inaug.-Diss. Bonn 1879. vergl. ferner die von Schmidt aufgestellte Theorie.

schwerden verursachen, während sie das Allgemeinbefinden gar nicht beeinflussen. Vor dem Auftreten der Geschwülste erleiden die Haare dieser Tiere gewisse Veränderungen; sie werden trocken und brüchig und verlieren ihren Glanz. Man nahm nun eine metastatische Ablagerung des Haarpigmentes in den Geschwülsten an, andere eine gehinderte Ausscheidung des Pigments aus dem Blut und als Folge davon Pigmentirung der Geschwülste. Auch beim Menschen waren ähnliche Fälle bekannt. So berichtet Fergusson[1]) von einem Manne, bei welchem während der Ausbildung von melanotischen Geschwülsten die Haare fleckweise weiss wurden. Auch Langenbeck[2]) erwähnt einen ähnlichen Fall.

Kehren wir zu den zwei vorhin erwähnten Theorien über die Pigmentbildung in melanotischen Sarcomen zurück. Der hämatogene Ursprung wird hauptsächlich von Cornil und Ranvier und von v. Recklinghausen bestritten und eine Pigmentbildung durch metabolische Thätigkeit der Geschwulstzellen angenommen. Diese Autoren führen für ihre Ansicht ins Feld, einmal, dass das Pigment des Chorioidealepithels beim Embryo früher entstehe als die Blutgefässe in der secundären Augenblase, und dann, dass bei wirbellosen Tieren z. B. Sepia, Melanin gebildet werde, wenn auch das Blut keine roten Blutkörperchen enthalte. Ehrmann[3]) hat jedoch neuerdings die Behauptung aufgestellt, dass nach seinen Untersuchungen vor dem Auftreten der roten Blutkörperchen im Auge kein Pigment entstünde; ferner gehören nach ihm die Pigmente der wirbellosen Tiere zu den Lipochromen, welche mit den Fetten in Zusammenhang stehen und nichts mit dem Farbstoff der melanotischen Tumoren zu thun haben.

Für die Annahme einer hämatogenen Abstammung des Pigments haben sich viele Autoren erklärt; und es hat im Anschluss an diese Theorie eine Reihe von Untersuchungen stattgefunden, welche sie in verschiedener Weise präcisirt und modificirt haben. Ueber dieselben soll in Folgendem näher berichtet werden.

---

[1]) The Lancet 1852. Vol. II. p. 176. Med. Times and Gaz. 1855. Nov.

[2]) Deutsche Klinik 1860. S. 170. — beides cit. nach Virchow: Die krankhaften Geschwülste. 2. Bd.

[3]) Jacobi: Aus den Sitzungen der dermatologischen Section auf dem X. internationalen Congress. Centralblatt für allgem. Path. und path. Anat. I. Bd. No. 20. S. 642.

Die Untersuchungen über das Pigment der melanotischen Sarcome wurden von zwei Seiten in Angriff genommen: von der chemischen und von der morphologischen.

Ueber die chemischen Arbeiten werde ich mich nur kurz fassen; denn sie haben, so viel man sich von ihnen auch versprochen hatte, doch wenig Positives ergeben. Aus den älteren Analysen lässt sich, wie Virchow[1]) hervorhebt, kein bestimmter Schluss ziehen. Man achtete ganz besonders auf etwaigen Eisengehalt des Farbstoffes und glaubte, zumal als Perls[2]) seine Reaction mit Ferrocyankalium und Salzsäure angegeben hatte, durch welche es möglich wurde, das Eisen unter dem Mikroskop im histologischen Präparat nachzuweisen und so gewissermassen die morphologische Untersuchung mit der chemischen zu verbinden, nun in dem Vorhandensein oder Fehlen des Eisens ein bequemes Kriterium dafür gefunden zu haben, ob das Pigment vom Blutfarbstoff abstamme oder nicht. Doch sollten sich diese Hoffnungen nicht erfüllen. Perls selbst gelang die Reaction bei melanotischen Geschwülsten nie; andern gelang sie in einigen Fällen, in andern Fällen nicht. Dass die Perls'sche Reaction überhaupt nichts beweisen könne, wenn sie negativ ausfällt, wurde schon von Nothnagel vermutet und ist jetzt durch Schmidt's[3]) Untersuchungen sicher gestellt. Aber auch die genaueren chemischen Analysen ergaben in Bezug auf den Eisengehalt verschiedene Resultate. Ausserdem scheinen die Chemiker über die dabei anzuwendenden Methoden noch nicht einig zu sein, indem sie sich gegenseitig vorwerfen, das Eisen in den Farbstoff erst durch das angewandte Verfahren hereingebracht oder aus demselben herausgeschafft zu haben. So fanden in neuerer Zeit Nencki und Berdez[4]) kein Eisen, aber erhebliche Mengen von Schwefel; sie nannten den Farbstoff „Phymatorrhusin". Dagegen

---

[1]) Die krankhaften Geschwülste. 2. Bd.

[2]) Perls: Nachweis von Eisenoxyd in gewissen Pigmenten. Virchow Archiv. Bd. 39.

[3]) Schmidt: Ueber die Verwandtschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente und deren Stellung zum sog. Hämasiderin. Virch. Arch. Bd. 115.

[4]) Berdez und Nencki: Ueber die Farbstoffe der melanotischen Sarcome. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. XX. 1886.

Siehe auch: Nencki und Sieber: Weitere Beiträge zur Kenntnis der tierischen Melanine. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. XXIV. 1888.

konnte Nencki in einem andern Falle Eisen nachweisen[1]). Mörner fand Eisen und Schwefel[2]). Nach Nencki ist der Schwefel aus dem Eiweiss, nach Mörner aus dem Schwefelgehalt des Hämoglobins abzuleiten. Wallach[3]) konnte bei zwei melanotischen Geschwülsten ebenfalls Eisen nachweisen.

So konnte denn aus den Ergebnissen der chemischen Analyse nichts Bestimmtes über die Genese des melanotischen Pigments gefolgert werden. Es sind hauptsächlich die morphologischen Untersuchungen gewesen, die uns über diesen Punkt etwas mehr Klarheit verschafft haben.

Die erste Arbeit, die hier zu verzeichnen ist, ist die von Langhans. Derselbe hat im Anschluss an seine „Beobachtungen über Resorption der Extravasate und Pigmentbildung in denselben“[4]) einen Fall von Melanom der Cornea untersucht[5]). Der Tumor bestand der Hauptsache nach aus Zellen epithelialen Charakters, welche locker, ohne Zwischensubstanz, in runden, verschieden weiten Alveolen angeordnet waren. Diese Zellen enthielten nicht alle Pigment, aber alles Pigment fand sich in Zellen eingeschlossen. Die zahlreichen grösseren Pigmentkörner hatten ganz die Gestalt und Grösse der normalen roten Blutkörperchen; sie waren scheibenförmig und selbst die centrale Depression liess sich an der Biscuitform mancher auf die Kante gestellten Körner nachweisen; ein anderer Teil war kugelig und kleiner, entsprechend den kugelig gewordenen roten Blutkörperchen, wie sie auch in Extravasaten vorkommen; daneben fanden sich auch alle andern Formen des Pigments vor, wie sie Langhans in Extravasaten nachwies. Auch in der Farbe zeigte sich kein Unterschied. Ausserdem waren auch diffus gefärbte Zellen vorhanden; sie waren von hellerer, mehr gelblicher Farbe als die Körner. Was nun die Anordnung des Pigments angeht, so waren die Randpartien des Tumors pigmentfrei und zeigten enge Gefässe, während das schwarzbraune Centrum mit weiten Gefässen versehen war. Die Pigmentirung

---

[1]) Oppenheimer: Beiträge zur Lehre der Pigmentbildung in melanotischen Geschwülsten. Virch. Arch. Bd. 106.

[2]) Mörner: Zur Kenntnis von den Farbstoffen der melanotischen Geschwülste. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 11. Bd. 1887.

[3]) Wallach: Ein Beitrag zur Lehre vom Melanosarcom. Virchow Archiv Bd. 119.

[4]) Virch. Arch. Bd. 49. 1870.

[5]) Virch. Arch. Bd. 49.

betraf vorzugsweise die Zellen in den netzförmigen Räumen zwischen den Alveolen, während die ferner von den Gefässen gelegenen Zellen in den Alveolen selbst nur selten Pigment enthielten. Form und Verteilung des Pigments deuten nun auf hämatogenen Ursprung desselben, und Langhans denkt sich den Vorgang der Pigmentirung folgendermassen: Diapedese der roten Blutkörperchen durch die Gefässwand und direkte Aufnahme durch die Geschwulstzellen, in welchen eine weitere Umwandlung der roten Blutkörperchen stattfinde. Der Vorgang der Diapedese finde in dem Reichtum des Tumors an Gefässen, der Dünnwandigkeit derselben und der durch die Weite derselben bedingten Verlangsamung des Blutstromn seine Erklärung.

Gussenbauer[1]) hat bei der Untersuchung melanotischer Sarcome 3 constante Erscheinungen beobachtet:

1. Ungleichmässige Verteilung des Pigments;

2. Anordnung der Pigmentzellen nach dem Verlaufe der Blutgefässe;

3. Thrombose der Blutgefässe an den Grenzen der wachsenden Geschwülste.

Er schliesst aus der ungleichmässigen Pigmentverteilung, dass das Pigment dort gebildet werde, wo es sich vorfindet; dass es nicht durch Aufnahme von Blutfarbstoff aus dem kreisenden Blute entstehen könne, da die Geschwulstzellen alle auf dasselbe Ernährungsmaterial, welches ihnen mit der Saftströmung aus dem Blute zukommt, angewiesen seien; dass man ferner eine Pigmentbildung durch metabolische Thätigkeit der Geschwulstzellen nicht annehmen könne, da man von den sonst sich vollständig gleich verhaltenden Zellen, den einen die pigmentbildende Fähigkeit zu den andern absprechen müsse. Gussenbauer nimmt eine lokale Entstehung des Pigments aus den Blutgefässen an und unterscheidet dabei drei Stadien:

1. Anschoppung, Ectasirung und Stase in den Blutgefässen.

2. Entfärbung der roten Blutkörperchen; Transfusion und Diffusion des im Blutplasma gelösten Hämatins in die Gewebe und Imbition der Parenchymgewebe.

3. Condensirung des Farbstoffs und eigentliche körnige Pigmentbildung.

---

[1]) Virchow's Archiv. Bd. 63. S. 320. Ueber die Pigmentbildung in melanotischen Sarcomen und einfachen Sarcomen der Haut.

Das Pigment der melanotischen Geschwülste wäre demnach als Derivat des Blutfarbstoffs aufzufassen und stünde in enger Beziehung zum Hämatin. Die Sarcomentwickelung geht der Pigmentbildung voraus.

Kolaczek[1]) hat 12 Fälle untersucht und hat in einem Teil derselben dasselbe wie Gussenbauer beobachten können, in andern Fällen nicht.

Nach Putiata[2]) entsteht das Pigment der melanotischen Sarcome nur aus ausgetretenem Blutfarbstoff,

Maurer[3]) nimmt bei einer der von ihm untersuchten Geschwülste — er hat drei Fälle von melanotischem Angiosarcom untersucht — eine doppelte Art der Pigmentirung an, eine selbstständige Pigmentbildung innerhalb der Bindegewebs- und Sarcomzellen selbst neben kleineren Anhäufungen von ausgetretenem Blutfarbstoff, welche ihrer äusseren Form nach die grösste Aehnlichkeit mit pigmentirten Rundzellen hatten; bei gleicher Dicke der Schicht schien ihm auch die Nüancirung der beiden Farbstoffe eine verschiedene zu sein, die feinkörnigen Ansammlungen hatten ein mehr gelbliches Colorit, das der Pigmentkörnchen war deutlich braun.

Oppenheimer[4]) hat den von Berdez und Nencki genauer chemisch analysirten Fall untersucht, der neben zahlreichen, in ihrer Grösse sehr verschiedenen metastatischen Tumoren, auch eine diffuse braune Imprägnation der meisten Gewebe zeigte. Die mikroskopische Untersuchung ergab für die Stelle der Excisionsnarbe der primären Neubildung an der Rückenhaut: alveolären Bau; die stark pigmentirten Zellen lagen stets in der Peripherie der Alveolen; an manchen Stellen waren die pigmentirten Zellstränge, welche die Bindegewebsbündel des Stromas auseinander gedrängt hatten, ringförmig nach Art einer Adventitia um die stark erweiterten Blutgefässe gelagert. An den meisten Organen liess sich erkennen, dass die metastatischen Tumoren innerhalb

---

1) Kolaczek: Zur Lehre von der Melanose der Geschwülste. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. XII. S. 67.

2) Putiata: Ueber Sarcom der Lymphdrüsen. Virch. Arch. Bd. 69. 1877.

3) Maurer: Ein Beitrag zur Kenntnis der Angiosarcome. Virchow's Archiv Bd. 77. 1879.

4) Oppenheimer: Beiträge zur Lehre der Pigmentbildung in melanoschen Geschwülsten. Virch. Arch. Bd. 106. 1886.

der Blutgefässe entstünden. In den Lymphdrüsenmetastasen war die Pigmentirung ausschliesslich auf das Stroma beschränkt, während dort die Zellen in den Alveolen vollständig pigmentfrei waren. In den Nieren enthielten die Harnkanälchenepithelien Pigment. In den Lungen fand sich eine diffus verbreitete, starke Desquamation der Alveolarepithelien, welche braune Pigmentkörner enthielten. Für diesen Fall sieht Oppenheimer die Pigmentzellen als Abkömmlinge der in loco vorhandenen Bindegewebszellen an. Desgleichen in einem Fall von Naevus der Wange, der sich durch alveoläre Struktur, spärlich vorhandene Gefässe und Pigmentirung der Zellen in den Bindegewebszügen, welche die Geschwulstalveolen von einander trennten, auszeichnete. In einer zweiten Reihe von untersuchten Tumoren, welche sich als plexiforme Angiosarcome darstellten und in den pigmentirten Teilen eine starke Erweiterung der Gefässe zeigten, neigt er sich eher der Langhans'schen Anschauung über die Pigmentbildung zu. In einem dieser Fälle ist von Nencki Eisen nachgewiesen worden. Oppenheimer kommt, da er die einheitliche Auffassung der Melanosarcome nicht zerstören will, zu keinem bestimmten Schluss. Für die Entscheidung in dieser Frage verspricht er sich viel von zukünftigen chemischen Untersuchungen und von Stoffwechseluntersuchungen an Patienten, die an Melanose leiden; letztere waren schon von Nencki als wünschenswert erachtet worden.

Hirschberg und Birnbacher[1]) beschreiben ein von der Chorioidea ausgegangenes Melanosarcom, welches sich aus Zügen von kurzen Spindelzellen zusammensetzte, welche Inseln von runden Zellen einschlossen und in deren Axe die Gefässe zum Vorschein kamen. Die Pigmentverteilung folgte den Gefässverzweigungen. Während in den basalen und mittleren Teilen der Geschwulst die Gefässe eng und oft obliterirt waren, zeigten die oberflächlichen Partien des Tumors zartwandige, enorm erweiterte Gefässe. Die Wandungen der Gefässe wurden von einer einfachen Lage braunpigmentirter Spindelzellen gebildet. In den Gefässen selbst konnten alle Uebergangsstadien zwischen roten Blutkörperchen und feinen Pigmentpünktchen beobachtet werden. Ferner waren entfärbte rote Blutkörperchen in den Gefässen nachzuweisen, während das ausgetretene Hämoglobin sich in den Geweben der Umgebung

[1]) Hirschberg und Birnbacher: Sarcoma melanotic. corp. cil. et chorioideae. Centralblatt f. Augenheilk. Bd. 8. 1884. S. 10.

vorfand. Aus diesem Befund in den Gefässen schliessen Hirschberg und Birnbacher auf eine intravasculäre Bildung des Pigments. An einem Fall von epibulbärem Melanosarcom gelang es Birnbacher[1]) durch eine von Weigert angegebene Methode zur Färbung der feinsten Fasern im Centralnervensystem, mit Säurefuchsin, die roten Blutkörperchen und Stücke derselben sowohl in als zwischen den Geschwulstzellen deutlich zu machen. Derselbe hat ferner häufig Gefässe im Zustande globulöser Stase gesehen, welche er auf eine ebenfalls beobachtete Wucherung von Endothelzellen zurückführt; auch obliterirte Gefässe fanden sich in dem Tumor, welche sich als solide Zellstränge mit concentrisch angeordneten Zellen, mit engem, nur noch kleine Rudimente von roten Blutkörperchen und feinen Pigmenthäufchen enthaltendem Lumen. Der Vorgang der Pigmentirung ist nun nach Birnbacher folgender: Einengung der Gefässe durch Wucherung der Endothelzellen, — globulöse Stase, Diapedese der roten Blutkörperchen, welche jetzt teils im interstitiellen Gewebe liegen bleiben, teils entweder ganz oder bereits zerfallen von den Sarcomzellen aufgenommen werden; — innerhalb der Gefässe Zerfall der roten Blutkörperchen und Aufnahme der Zerfallsmassen durch die Endothelzellen. Das feinkörnige Pigment sieht Birnbacher als Zerfallsprodukt der roten Blutkörperchen an.

Schmidt[2]) fand bei seinen Versuchen über das aus dem Blutfarbstoff entstehende Pigment, dass das Stadium der Eisenreaction nicht von Bestand sei, sondern nur eine Stufe in der Entwickelung des scheinbar unveränderlichen Farbstoffs repräsentire und mit zunehmendem Alter schwinde, dass es also ein hämatogenes körniges Pigment gebe, welches von gleicher Beschaffenheit und unter den gleichen Bedingungen wie das Hämosiderin entstanden, aber kein mikrochemisch nachweisbares Eisen mehr enthalte. Er konnte ferner die Neumann'sche Theorie[3]) bestätigen. Nach Neumann zerfällt das Hämoglobin in Extravasaten und Thromben in zwei verschiedene Pigmente: einen eisenfreien krystallinischen,

---

[1]) Birnbacher: Ueber die Pigmentirung melanotischer Sarcome. Ibid. S. 38.

[2]) Schmidt: Ueber die Verwandtschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente und deren Stellung zum sogenannten Hämosiderin. Virchow's Archiv. Bd. 115. 1889.

[3]) Neumann: Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Pigmente. Virch. Arch. Bd. 111.

das Hämatoidin und einen eisenhaltigen, körnigen, den er Hämosiderin nennt. Das Hämosiderin entsteht durch Einwirkung des lebenden Gewebes und ist dementsprechend in Thromben und Extravasaten an der Peripherie und in dem umgebenden Gewebe gelagert. Das Hämatoidin befindet sich im Centrum und entsteht durch einen rein chemischen Vorgang, unabhängig von vitalen Einflüssen.

Schmidt beschreibt am Schlusse seiner Arbeit zwei Fälle von melanotischem Sarcom. In beiden erhielt er Eisenreaction; beide waren Angiosarcome (alveolärer Bau, Gefässe in den Bindegewebssepten verlaufend). Das Pigment fand sich der Hauptsache nach in den die Alveolen trennenden Bindegewebssepten, und zwar in Form von den Lymphbahnen entsprechenden Zügen, und in den Gefässscheiden. Innerhalb der Geschwulstknoten war die Peripherie stets stärker gefärbt als das Centrum. In dem ersten Fall (Melanosarcom der Glutäalgegend) wo das umgebende Fettgewebe an der Färbung Teil genommen hatte, dominirte dort die Färbung der die einzelnen Fettläppchen trennenden Bindegewebszüge der Färbung des eigentlichen Fettgewebes gegenüber. Auch die Gefässendothelien enthielten Pigmentkörner, ferner kamen solche frei im Gefässlumen vor. Diffuse Braunfärbung war selten. Hämorrhagien waren nirgends nachzuweisen. Schmidt wendet nun seine experimentellen Erfahrungen auf die melanotischen Tumoren an. Zunächst ist es ihm nicht möglich gewesen, einen Unterschied zwischen dem hämatogenen Pigment und dem Pigment der melanotischen Tumoren zu finden; vielmehr stimmen beide in Farbe, Gestalt, Form und Anordnung überein. Ist kein Eisen mehr nachzuweisen, so ist das Pigment als in einem späten, jenseits der Hämosiderinperiode gelegenen Stadium befindlich aufzufassen. Danach müsste nun in den jüngeren Abschnitten der Tumoren, wo ja eine fortwährende Neubildung frischen Pigments zu erwarten wäre, eine grosse Empfänglichkeit für die Eisenreaction vorhanden sein, was jedoch keineswegs der Fall ist; es tritt im Gegenteil die Reaction ganz unregelmässig auf, indem man in derselben Gruppe, ja in derselben Zelle nebeneinander blaue und ungebläute Körner nachweisen kann. Lässt nun dieses unregelmässige Auftreten der Reaction bei Schmidt schon Zweifel an der Richtigkeit der bisher von Allen angenommenen Ansicht einer localen Pigmentbildung aufkommen, so beweist ihm die Pigmentirung eines

den Umfang des Geschwulstgewebes weit überschreitenden Gebietes, dass die Pigmentbildung kein localer Process sein könne. Da nun in der Anordnung des Pigments der melanotischen Sarcome sich die durch Injection von Farbstoffen in die Blutbahn von v. Recklinghausen, J. Arnold und Thoma gewonnenen Injectionsbilder der Lymphbahnen d. h. des Kanalsystems, welches den Verkehr zwischen Blutgefässinhalt und den Geweben vermittelt, und welches den vorgeschriebenen und regelmässig betretenen Weg für alle Farbstoffe bildet, welche ins Blut gelangen, geradezu wiederholen, so stellt sich Schmidt vor, dass das Pigment, welches hämatogenen Ursprungs sei (grösste Aehnlichkeit desselben mit dem hämatogenen Pigment), nicht lokal gebildet, sondern erst auf dem Blutwege in die Geschwulst transportirt werde, in den kleinsten Gefässen zwischen den Endothelien hindurch das Lumen verlasse und in die Saftspalten des Gewebes eintrete, innerhalb deren es zu den Sarcomzellen gelange, um zum Teil von ihnen aufgenommen zu werden. Als Stütze für diese Anschauung führt Schmidt ausser den zwei oben erwähnten Fällen von Fergusson und Langenbeck noch eine ganze Reihe von Fällen an, in welchen mit dem Auftreten eines Melanosarcoms abnorme Verfärbungen anderer Körperorgane verbunden waren. Alle diese Fälle lassen eine Deutung der diffusen Pigmentirung als eine vom primären Herd ausgehende Metastase nicht zu; vielmehr scheint im Körper eine Ueberproduktion von Farbstoff stattzufinden, welcher ebenso in der Geschwulst wie in den übrigen Geweben deponirt wird.

Ich gehe nunmehr zu meinen eigenen Beobachtungen über und schicke der histologischen Untersuchung die mir von Herrn Prof. Kraske gütigst zur Verfügung gestellte Krankengeschichte und den Sektionsbericht voraus.

Krankengeschichte.

— —d, 32 Jahre alt, Säger aus Grossherrischwand. Eintritt ins Hospital 19./VII. 1889.

Anamnese: Eltern leben und sind gesund, eine Schwester an Brustleiden, ein Bruder an den Folgen einer Amputation gestorben. Fünf lebende gesunde Geschwister.

Pat. leidet schon über 20 Jahre am rechten Fuss; viele Schmerzen, oft längere Zeit Unvermögen zu gehen.

Im Februar dieses Jahres bemerkte Pat. einen Knoten hinter dem rechten Ohr, welcher ziemlich schnell zu Wallnussgrösse heranwuchs; 6 Wochen später bekam Pat. einen 2. Knoten auf der Brust. Darauf kamen schnell hinter einander am ganzen Körper und Kopf kleinere Knötchen, welche langsam, aber stetig zunahmen. Besondere Behandlung ist bisher nicht vorgenommen. Der Arzt schickte ihn jetzt ins hiesige Hospital. In letzter Zeit viel Müdigkeit und Schwäche, als ob er gar keine Kraft mehr habe.

Status präsens: Anämische Gesichtsfarbe. Muskulatur und Fettpolster schwach ausgebildet. Die Gegend des R. Fussgelenks ist verdickt, das Gelenk selbst in seinen Bewegungen stark beschränkt. Bei starkem Druck auf den Calcaneus Schmerz.

Hinter dem R. Ohr befindet sich ein harter, rötlicher, durchscheinender, gänseeigrosser Tumor, welcher auf der Unterlage verschieblich und mit der Haut teilweise verwachsen ist. Ein zweiter ähnlicher, von Taubeneigrösse befindet sich etwas oberhalb und vor dem L. Ohr, ein wallnussgrosser über dem Sternum. Zahlreiche kleinere, feste Knötchen, welche unter der Haut verschieblich sind, von Bohnen- bis Linsen- bis Stecknadelkopfgrösse, befinden sich am ganzen Rumpf, Hals und Kopf. An beiden Armen gehen sie bis etwa zur Grenze des mittleren und unteren Drittel; hier besonders zahlreich im Verlauf der grossen Gefässe. Sehr viele Knötchen in beiden Lendenbeugen. An beiden Oberschenkeln reichen die Knötchen bis etwa zur Mitte. Besondere Schmerzen und Beschwerden hat Pat. nicht, jedoch klagt er über Spannung in der Magengegend.

Pat. bekommt Solutio Fowleri in der üblichen Dosirung. Gegen die Magenschmerzen bekommt er Bismuth. subnitric. mit Morphin, wonach bedeutende Hebung der Beschwerden.

23./VIII. Es scheint, dass die Knötchen teilweise kleiner geworden, teilweise verschwunden sind unter dem Arsenikgebrauch; besonders auf der Brust deutlicher Rückgang bemerkbar. Es werden drei Knoten aus der Brust herausgeschnitten zwecks einer mikroskopischen Untersuchung. Vereinigung des Defects durch die Naht.

26./VIII. Die Wunde heilt gut. Nach fünftägiger Pause wird mit der Fowler'schen Lösung wieder begonnen. Abends

schwellen dem Patienten beide Fussgelenksgegenden. Im Urin kein Eiweiss. Herz gesund. Auf den Lungen keine Veränderungen.

31./VIII. Pat. klagt noch immer über Schmerzen und Völle in der Magengegend, besonders nach dem Abendessen.

15./IX. Ascites. Erguss in die Pleurahöhlen.

3./X. Abends $9^1/_4$ Uhr Tod.

Sektionsprotokoll.

Kräftig gebaute männliche Leiche. Untere Extremitäten stark ödematös; obere auch, aber weniger.

Haut des Thorax von einer grossen Zahl von Tumoren durchsetzt, die an vielen Stellen confluiren. Am Hals sind sie ebenfalls sehr zahlreich. An der oberen Extremität sind sie in geringerer Zahl vorhanden und nicht grösser als linsengross. Namentlich am Deltamuskel finden sich mehrere derartige Knoten, während sie nach unten abnehmen und am Vorderarm und der Hand ganz fehlen. Ganz ähnliches Verhalten an der unteren Extremität. Ein etwas grösserer Tumor mit beweglicher Oberfläche R. O. dicht am Nabel.

Im Abdomen eine reichliche Menge einer klaren, gelben Flüssigkeit. Bauchmuskeln von bis bohnengrossen, weisslichen Knötchen durchsetzt. Das Netz in eine traubige Masse verwandelt, die aus einer Unzahl derartiger Knoten besteht. Am Peritoneum parietale eine grosse Zahl dicht zusammen gelegener Tumoren. Die Muskulatur über dem Sternum panzerartig; auch die Brustmuskeln von ähnlichen Knoten durchsetzt. Ueber dem oberen Drittel des Sternum ist die Haut mit der confluirenden Tumormasse fest verwachsen und ebenso mit der Clavicula durch feste Verwachsungen untrennbar verbunden. Die Leber überragt den Rippenbogen um 4 Finger breit. Gerade in der Mamillarlinie eine Tumormasse von der Grösse eines silbernen Fünfmarkstücks mit einer tiefen narbigen Einziehung. Weitere Knoten bis haselnussgross an der Oberfläche der Leber. Sie sind ebenfalls in der Mitte narbig eingezogen, während die Peripherie über das Leberniveau prominirt. Die Zwerchfellsunterfläche ganz von Knoten durchsetzt, so dass man keine einzige glatte Stelle mehr fühlen kann. Nach Herausnahme des Sternum stellt sich heraus, dass die Knoten von der Unterfläche des Zwerchfells nach oben

durchgewachsen sind; R. Hälfte dichter durchsetzt als L.; hier noch einzelne glatte Stellen. Oberes Drittel des Sternum von einer Tumormasse, die hier graurot ist, vollständig durchwachsen, so dass es mit einem Messer bequem zu durchschneiden ist. Leber an der Zwerchfellsstelle von Knoten durchsetzt.

R. Lunge H. O. durch feste Adhäsionen mit der Pleura costalis verbunden. In der Pleurahöhle R. und L. ca. 300 ccm Flüssigkeit. An den hinteren Partien der Pleura Knötchen, ebenso am Herzbeutel, besonders an einem Gefässe. Im Herzbeutel etwa 50 ccm klarer Flüssigkeit. Innenfläche glatt. An der Vorderfläche des Herzens, zwischen R. Vorhof und Ventrikel eine Anzahl von Knötchen, die zwischen Epicard und Muskulatur liegen und zum Teil braun pigmentirt sind. Im R. Vorhof, oberhalb des vorderen Segels der Tricuspidalis ein doppeltlinsengrosser Tumor in das Lumen hineinragend; ein zweiter solcher Tumor im Eingang in das R. Herzohr; ein kleiner derartiger Tumor oberhalb des Abgangs der Vena cava, linsengross und braungrau pigmentirt, ohne dass ein Zusammenhang mit Hämorrhagien bestünde. Ein Teil der Tumoren ist zweifellos vom Endocard hineingewachsen ohne nachweisbaren Zusammenhang mit den pericarditischen Tumoren. In der Mitte der Muskulatur des L. Ventrikels ein linsengrosser Knoten, schwarzbraun im Centrum, in der Peripherie hell. Mitralis ohne besondere Veränderungen.

L. Lunge: H. O. in der Spitze eine schwielige, indurirte und pigmentirte Stelle, in welcher zwei verkalkte käsige Herde. Dicht oberhalb dieser Stelle in der Ausdehnung einer Haselnuss eine infiltrirte Partie fest, graurot, leicht granulirt, so dass nicht zu unterscheiden ist, ob pneumonische Infiltration oder Tumor. Dagegen in der Pleura des Unterlappens ein Knoten, der sich durch sein braunes Centrum und seine helle Peripherie als Tumor dokumentirt. Lymphdrüsen schwarz pigmentirt, in denselben kleine käsige Herde. Unterhalb der grösseren Bronchien finden sich von Tumormassen durchsetzte Drüsen.

R. Lunge: Unter der Pleura des Ober- und Unterlappens einzelne Geschwulstknoten, die zahlreicher als L. und im Oberlappen sich grösstenteils im Lungengewebe selbst finden. Sie sind pigmentirt, namentlich im Centrum. Die dicht um die grösseren Bronchien gelegenen Drüsen durch Kohlenpigment schwarz gefärbt,

die meisten abwärts gelegenen von Tumormasse durchsetzt. Die Lunge im Oberlappen lufthaltig, im Unterlappen splenisirt, braunrot; auf dem Durchschnitt einzelne pigmentirte Knoten.

Milz kaum vergrössert, in der Kapsel an der Unterfläche eine Reihe von Tumoren; einer haselnussgross und in eine Cyste verwandelt, in deren Wand aber noch Pigment zu erkennen ist. Pulpa blutarm, graurot.

Nachdem die Bauchhaut durch einen Kreuzschnitt geteilt ist, sieht man auf der L. Seite des Beckens, an der vorderen Kante des Os ilei einen stark wallnussgrossen Tumor. Bei genauerer Untersuchung des Netzes bemerkt man, dass dasselbe mit der L. Leistengegend verwachsen ist. In seiner R. Hälfte ein mehr ovaler grösserer Tumor. Auf dem Durchschnitt Pigmentirungen. Das ganze Mesenterium von ähnlichen, nicht so dicht stehenden Knoten durchsetzt. Auf der Serosa der Darmschlingen zahlreiche linsengrosse Hervorragungen.

Durchschnitt durch die Leber: Im R. Lappen zwei grosse Knoten; der grössere 8 cm hoch, 7 cm breit; der kleinere nach R. gelegene 4,5 cm hoch, 4 cm breit. Beide zeigen eine baumartige Verzweigung und im Centrum eine unregelmässige Pigmentirung. In ihrer Umgebung kleinere Knötchen. Im L. Lappen nur wenig kleine Knoten. In der Peripherie des grösseren Knotens zwei Stellen, die verkalkt oder verkreidet sind; die eine liegt dem Geschwulstknoten dicht an, die grössere von ihm getrennt. Im serösen Ueberzug der Gallenblase ebenfalls kleine Geschwulstknoten, während die untere Partie frei ist. Zwischen Magen und Flexura lienalis des Colon ein grösseres Packet von Tumoren, die anscheinend aus verschiedenen Knoten zusammengesetzt sind. Einzelne Knoten auch in der L. Nierenkapsel; einige linsengross.

Durchschnitt durch die L. Niere: L. Niere ganz von Knoten durchsetzt; die älteren mit Pigmentirungen sind in der Rinde, die frischeren in der Marksubstanz. R. Niere von Geschwulstmassen völlig eingemauert, so dass sie sich nur in Zusammenhang mit ihr herausnehmen lässt. Sie finden sich besonders am oberen Pol und reichen herab bis zur Mitte; sie lassen sich mit der Kapsel ablösen. Auf dem Durchschnitt dasselbe Bild wie links.

In der Dura, namentlich L. eine Reihe von Knoten, die ähnlichen, auf der Knocheninnenfläche befindlichen, entsprechen. Sie sind alle deutlich pigmentirt. Die erwähnten Knoten auch

auf der Durainnenfläche, wo sie linsengross hervorragen. Die grösseren haben in der Rinde deutliche Impressionen hervorgerufen. R. Hälfte der Dura frei, dagegen unterhalb des Sägeschnitts eine flache, stark pigmentirte Hervorragung.

Ein linsengrosser Knoten R. ganz nahe beim grossen Längsspalt unter der Pia, noch kleinere an der Hirnoberfläche unter der Pia zu bemerken. An der Basis des Gehirns unter und in der Pia eine Reihe stecknadelkopfgrosser Knötchen, zum Teil pigmentirt, zum Teil durchscheinend; am Kleinhirn sind keine solche Knötchen zu bemerken. Seitenventrikel weit. Im Corpus striatum L. ebenfalls zwei stark pigmentirte, erbsengrosse Knoten, dicht am Thalamus opticus, während nach vorne nur ein einziger grosser Knoten vorhanden ist. Die Hemisphären erscheinen auf dem Durchschnitt von Knoten durchsetzt, sowohl im Mark, als in der Rinde, als an der Grenze. Im rechten Streifenhügel ähnliche schwarze Knötchen, kleiner als L. Vor den Corpora quadrigemina ein kleinerer Tumor. In der L. Kleinhirnhemisphäre ein etwa erbsengrosser Tumor, ausserdem noch kleinere. In der R. fehlen dieselben. In der Pons ein stecknadelkopfgrosser schwarzer Tumor, ziemlich dicht unter der Oberfläche. Medulla frei.

Das Peritoneum des Cavum rectovesicale von ähnlichen traubenförmigen Bildungen wie am Netz durchsetzt; eine derselben geht auf die vordere Wand des Mastdarms über.

Die Schilddrüse bildet einen zweilappigen Tumor, der ganz von Knoten durchsetzt ist; dieselben sind zum Teil gelb, zum Teil pigmentirt.

Histologische Untersuchung.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden von allen Organen, von verschiedenen Stellen entnommene Stücke in Müller'scher Flüssigkeit conservirt, in Spiritus nachgehärtet, in Celloidin eingebettet, mit dem Gefriermikrotom in möglichst dünne Stücke zerlegt und dann mit Hämatoxylin gefärbt[1]).

Zur Untersuchung gelangt zunächst der gänseeigrosse Tumor aus der hinteren Kiefergegend, welcher nach dem klinischen Verlauf

---

[1]) Zwei Hauttumoren, die nur in Alkohol gehärtet waren, wurden mit Ferrocyankalium und Salzsäure behandelt, gaben jedoch keine Eisenreaction. Bei den übrigen Geschwülsten hatte man von vorneherein wegen der Härtung in Müller'scher Flüssigkeit keine günstigen Resultate in dieser Beziehung zu erwarten.

mit einiger Wahrscheinlichkeit als der primäre Tumor angesprochen werden dürfte. Die zur Untersuchung entnommenen Stücke stammen zum Teil vom Rande der Geschwulst; derart, dass das eigentliche Geschwulstgewebe an der einen Seite des Präparates von einer bindegewebigen Kapsel umgeben ist. Uebersichtsbilder bei schwacher Vergrösserung zeigen nun zunächst folgenden Befund: Die erwähnte Kapsel besteht aus einem faserigen Bindegewebe, welches von zahlreichen Zellen durchsetzt ist. Diese Zellen sind fast durchweg spindelförmig; es besteht aber insofern ein Unterschied, als die Zellen zum Teil kurzspindlig, zum Teil aber auch mit langen spindelförmigen Kernen durchsetzt sind, wie man sie im allgemeinen als eigentümlich für glatte Muskelfasern ansieht. Es lassen sich an der erwähnten Kapsel mehrere Lagen unterscheiden, von denen die innerste der eigentlichen Geschwulstmasse dicht anliegt und stellenweise ohne scharfe Grenze in das Geschwulstgewebe übergeht, während sich an den meisten Stellen doch auch dieser innerste Teil der Kapsel von der Geschwulstmasse scharf abhebt. Einen sehr charakteristischen Bestandteil dieser Kapsel bilden nun Gefässe, die in grosser Zahl vorhanden sind und sämtlich stark erweitert und prall mit roten Blutkörperchen gefüllt erscheinen, innerhalb welcher man weisse Blutkörperchen in der gewöhnlichen Anzahl erkennen kann. Die Wand dieser Gefässe besteht nach aussen aus einer schmalen, lockeren Schicht von meist kernarmem Bindegewebe und nach innen aus einer einfachen Lage von regelmässig neben einander stehenden Endothelzellen mit länglichen Kernen. Neben so beschaffenen Gefässen kommen dann, und zwar in der Minderzahl, auch Gefässe zur Beobachtung, welche eine dickere adventitielle Wand zeigen, innerhalb welcher noch viel mehr Kerne sind als in den zuerst beschriebenen Gefässen. Ueberhaupt aber sind die Gefässe so reichlich in der Wand vertreten, dass sie ein Drittel bis die Hälfte ihres ganzen Gewebes ausmachen und es sind neben kleineren Gefässen andere, und zwar zahlreiche, von so bedeutender Ausdehnung, dass sie, bei einer Vergrösserung von 350, fast das ganze Gesichtsfeld einnehmen, oft dasselbe sogar noch an Ausdehnung überragen. Nach innen von dieser Kapsel befindet sich nun das eigentliche Geschwulstgewebe, welches folgende Eigentümlichkeiten zeigt. Dasselbe besteht aus meist ziemlich dicht aneinander liegenden, aber immer noch scharf voneinander abgrenzbaren Zell-

nestern, die in ein faseriges, meistens ziemlich kernarmes Stroma eingebettet sind und so auf den ersten Anblick in ihrer Lagerung und Anordnung den Eindruck eines Carcinoms hervorrufen könnten, wenn nicht die Form der Zellen eine ganz und gar andere wäre. Es zeigt sich nämlich bei Untersuchung mit etwas stärkerer Vergrösserung, dass die Form der Zellen eine deutlich kurzspindlige ist, zum Teil an den Enden leicht abgerundet, so dass die Form eines Ovals entsteht. Schon bei schwacher Vergrösserung war aufgefallen, dass namentlich die kleineren, scharf umschriebenen Geschwulstnester aus zwei Partien zu bestehen schienen, nämlich aus einer äusseren, schmaleren, intensiv blau gefärbten Schicht und aus einem Centrum, welches weniger stark gefärbt war. Es ergiebt nun die weitere Untersuchung, dass diese stärker gefärbte äussere Lage aus einer meistens aus zwei Reihen bestehenden Schicht der eben beschriebenen Geschwulstzellen besteht, deren Kerne etwa doppelt so gross sind wie weisse Blutkörperchen, und die sich noch intensiver wie Leukocyten mit Hämatoxylin färben. Durch diese stärkere Färbung, durch das dichte Aneinanderstehen der Kerne und durch die Grösse der einzelnen Kerne kommt dann das differente Aussehen der äusseren Lage der einzelnen Geschwulstknötchen zu stande. Das Centrum der kleineren Knötchen, welches, wie schon erwähnt, blasser gefärbt erscheint, besteht im Gegensatz hierzu nicht nur aus den beschriebenen Geschwulstzellen, sondern es zeigt daneben auch kleinere Zellen mit scharf abgegrenztem, rundem Kern, der etwas blasser gefärbt erscheint wie der Kern der eigentlichen Geschwulstzellen, immer aber noch eine intensiv blaue Farbe aufweist. Diese runden, etwas blasseren Zellen stehen nicht so dicht aneinander wie die Geschwulstzellen, und da in den kleineren Knötchen namentlich die Geschwulstzellen an Zahl gegenüber diesen runden Zellen ganz und gar zurücktreten, so kommt dadurch das blasse Aussehen des Centrums zu stande. Einzelne dieser runden Zellen zeigen bei starker Vergrösserung eine deutliche Lappung. In den grösseren Knoten verwischt sich übrigens der Unterschied zwischen peripherer und centraler Schicht der einzelnen Knötchen sehr erheblich. Das schon vorher kurz erwähnte Stroma ist in allen Teilen der Geschwulst deutlich entwickelt und trennt die einzelnen Geschwulstpartien in alveolenartige Nester von einander. Die Reichlichkeit des Stromas ist dagegen in verschiedenen Partien der Geschwulst eine verschieden

starke und ebenso ist der Gehalt des Gewebes an Kernen ein sehr verschiedener. An einzelnen Stellen zeigt das Stroma ausserdem das charakteristische Aussehen des Schleimgewebes. Es sind hier in ein helles, aus feinsten, stark lichtbrechenden Fasern bestehendes Grundgewebe vereinzelte Kerne eingesprengt, die an manchen Stellen eine Andeutung von Sternform zeigen, meistens aber durch die lang ausgezogene Form ihres spindelförmigen Kernes charakterisirt sind, der noch viel länger erscheint wie die stäbchenförmigen, langen Kerne glatter Muskelfasern. Innerhalb dieses Stromas finden sich nun auch noch reichlich Gefässe, die ebenfalls ziemlich weit und ganz prall mit roten Blutkörperchen gefüllt erscheinen, an denen man aber meistens eine deutliche Wand nicht mehr unterscheiden kann, und die dementsprechend auch keinen gleichmässig runden oder ovalen Querschnitt zeigen wie wandungshaltige Gefässe, vielmehr nach Art von Hämorrhagien unregelmässige Ausläufer in das umgebende Gewebe aussenden. Die Verteilung dieser Gefässe innerhalb des Geschwulststromas ist keine ganz regelmässige. Einzelne Partien enthalten reichlich Gefässe, andere Partien weniger. Innerhalb der einzelnen Geschwulstknötchen sind Gefässe nicht zu bemerken. Einen weiteren charakteristischen Bestandteil der Geschwulst bildet dann Pigment. Schon bei schwacher Vergrösserung erkennt man, dass dasselbe ganz vorwiegend innerhalb des Geschwulststromas gelegen ist; und dass dagegen die Masse des Pigments, welche innerhalb der Geschwulstknötchen selbst gelegen ist, sehr zurücktritt. Das Pigment innerhalb des Stromas besteht aus braunroten Körnern, die dicht aneinander gelagert sind. Dem gegenüber zeigen einzelne Geschwulstknoten zwar auch eine Pigmentirung, die aber von dem körnigen Pigment deutlich unterschieden ist. Man sieht nämlich schon mit schwächerer Vergrösserung, dass ein Teil des Geschwulstknotens, und zwar gewöhnlich ein zusammenhängender Teil des Tumors, eine grünlich gelbe Farbe zeigt, ganz genau entsprechend der grünlich gelben Farbe, welche auch die roten Blutkörperchen in den Gefässen zeigen. Untersucht man solche Partien mit Immersion, so sieht man, namentlich dann, wenn man einen Geschwulstknoten, der eine derartige Färbung zeigt, so einstellt, dass sich zum Vergleich im selben Gesichtsfeld auch noch ein Teil des Stromas mit körnigem Pigment befindet, folgendes: Thatsächlich ist im allgemeinen hier innerhalb des Knotens die Pigmen-

tirung eine gleichmässige, d. h. nicht körnige; es sieht ganz so aus, als wenn das Protoplasma der einzelnen Geschwulstzellen mit demselben grünlichen Farbstoff durchtränkt wäre, welcher auch die roten Blutkörperchen färbt. Man erkennt auch, freilich nur undeutlich, innerhalb dieser gleichmässigen Pigmentirung noch einzelne Grenzen, anscheinend den Zellgrenzen entsprechend. Der Kern derartig gefärbter Zellen ist intensiv blau gefärbt und lässt auch bei Immersionsvergrösserung nichts erkennen, was einen Zerfall desselben anzeigte. Es verdient aber ganz besondere Erwähnung, dass sich doch innerhalb so beschaffener Geschwulstknötchen manchmal einzelne Zellen finden, bei denen es sich nicht mehr um die eben beschriebene gleichmässige Durchtränkung des Protoplasmas — wenn dieser Ausdruck gestattet ist — handelt, sondern bei denen sich thatsächlich innerhalb des übrigen blassen Protoplasmas einzelne circumscripte blassgelbe Körnchen zeigen. Diese Körnchen stehen nicht so dicht aneinander wie die Pigmentkörnchen innerhalb des Stromas; und daher erscheint auch die ganze Zelle nicht so intensiv braun wie viele Stellen des Stromas. Ueber das Pigment des Stromas ergiebt nun eine Untersuchung mit Immersionsvergrösserung $^1/_{12}$ noch folgende genaueren Details: Der grösste Teil des Pigments, welches sich im Stroma befindet, stellt die Form von gelbbraunen Körnern dar, die häufig zu Schollen confluirt sind, während man aber doch noch die einzelnen dicht neben einander gelagerten Körner erkennen kann. Zum Teil liegt derartiges Pigment frei im Stroma. An andern Stellen dagegen befindet es sich innerhalb von Zellen, mit teils runden, teils mehr spindelförmigen Kernen. Ausser in dieser Schollenform findet man aber auch hie und da das Pigment noch in Form von kleinen Kugeln, welche gleichmässig rund sind, scharf abgegrenzt, und häufig nicht allein in der Form, sondern auch noch in der etwas helleren, ins Grünliche spielenden Farbe an rote Blutkörperchen erinnern, während an andern Stellen nur noch die Form, nicht aber mehr die Farbe des roten Blutkörperchens erhalten ist. Ein besonderes Augenmerk wird darauf gerichtet, wie sich der Kern innerhalb der Pigmentzellen verhält, gleichgiltig, ob es sich um Geschwulst- oder Stromazellen handelt. Doch lassen sich in dieser Beziehung Eigentümlichkeiten der Pigmentzellen gegenüber den pigmentfreien Zellen nicht nachweisen. Dieselben Veränderungen an den Kernen, die die Pigmentzellen aufweisen, sind in derselben

Ausdehnung und Verbreitung auch an pigmentfreien Zellen wahrnehmbar. Diese Veränderungen bestehen hauptsächlich darin, dass ein Teil der Kerne einfach oder mehrfach eingekerbt oder eingeschnürt ist. Ein anderer Teil zeigt eine gleichmässige, blasige Auftreibung, so dass nur der Rand gefärbt, die übrige Partie des Kerns aber hell und blass erscheint. In noch einem andern Teil der Kerne sieht man eine deutliche Vacuolenbildung derart, dass sich in dem Kern ein, zwei oder auch drei blasige, ungleich grosse und nicht ganz scharf begrenzte Hohlräume finden.

Zur Untersuchung gelangen dann weiterhin Metastasen in der Haut, die von zwei verschiedenen Stellen stammten. Das erste Präparat enthält im Unterhautzellgewebe, scharf getrennt von der darüber liegenden Haut, neben einander drei linsengrosse Knötchen, von denen das eine dicht an einen aus drei verschiedenen Bündeln bestehenden Nerven angrenzt, ohne jedoch an irgend einer Stelle mit demselben in Zusammenhang zu stehen. Bei mittlerer Vergrösserung zeigt dieses Präparat dieselbe Anordnung der Geschwulstmasse, wie sie eben von dem primären Tumor beschrieben worden ist. Auch hier sind die Geschwulstzellen in Form von einzelnen Alveolen angeordnet, die von einander durch lockeres Bindegewebe getrennt sind. Auch die Form der Geschwulstzellen selbst ist dieselbe wie in dem vorher beschriebenen Tumor. Ein sehr wesentlicher Unterschied besteht aber darin, dass die Menge des Pigments ausserordentlich viel geringer ist wie in dem vorher beschriebenen Präparat. Es ist überhaupt bei der mittelstarken Vergrösserung zunächst Pigment nur an einzelnen Stellen des Stromas in geringer Menge sichtbar, während das Geschwulstgewebe selbst bei dieser Vergrösserung von Pigment frei zu sein scheint. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass das Pigment hier nicht die goldgelbe Farbe wie in dem früheren Präparat hat, sondern mehr graubraun aussieht. Bei Untersuchung mit Immersion ergeben sich, wenn man von der geringeren Menge des Pigments absieht, ähnliche Verhältnisse wie an dem vorher beschriebenen Präparat. Auch hier liegt ein Teil des Pigments innerhalb von Zellen, ein anderer Teil ist frei. Innerhalb des Geschwulstgewebes selbst ist auch mit der Immersion kein Pigment nachzuweisen; es fehlt vor allen Dingen aber auch die diffuse Gelbfärbung des Protoplasmas, wie wir sie an dem früheren Präparat beschrieben haben.

Das von der zweiten Stelle stammende Präparat stellt ebenfalls einen im Unterhautzellgewebe gelegenen etwa 20 Pfennigstückgrossen Knoten dar, der, wie die mikroskopische Untersuchung zeigt, aus mehreren kleinen Knoten confluirt ist und ebenfalls wieder in seiner Umgebung zahlreiche kleine Nervenstämmchen erkennen lässt, die aber nicht in Zusammenhang mit dem Geschwulstgewebe selbst stehen. Die Pigmentirung ist hier eine etwas reichlichere. Das Pigment hat eine goldgelbe bis braune Farbe und liegt zum Teil auch innerhalb des Geschwulstgewebes. Es verdient aber hervorgehoben zu werden, dass nur die peripheren Teile des Geschwulstknotens Pigment enthalten. Innerhalb des Centrums der Geschwulst ist nirgends Pigment sichtbar, und man hat den Eindruck, als wenn das Pigment von dem Stroma aus, in dem es am reichlichsten vorhanden ist, in die Geschwulst selbst eingedrungen sei. Sonstige Unterschiede weist der Tumor gegenüber dem vorher beschriebenen Präparat nicht auf. Die Geschwulstzellen selbst, namentlich ihre Kerne, zeigen ähnliche Verhältnisse, wie sie schon oben beschrieben sind. Es muss aber bemerkt werden, dass auch hier die diffuse Gelbfärbung des Protoplasmas in einem Teil der Geschwulstzellen durchaus fehlt.

Weiterhin gelangt dann zur Untersuchung eine Metastase aus der Leber, welche einen runden, etwa haselnussgrossen Knoten darstellt. Schon makroskopisch kann man an demselben bemerken, dass er durch einen grösseren Pigmentgehalt ausgezeichnet ist wie die bisher beschriebenen Geschwülste. Von dem übrigens unveränderten Lebergewebe ist er durch eine ebenfalls pigmenthaltige Kapsel abgegrenzt. Der reichliche Pigmentgehalt der Geschwulst selbst ist dadurch bedingt, dass einmal das Stroma bedeutend mehr Pigment enthält, als in den bisher beschriebenen Geschwülsten und weiterhin auch dadurch, dass innerhalb der Geschwulstnester selbst bedeutend mehr Pigment vorhanden ist. Auch hier ist das Verhältnis so, dass die kleineren Knoten weniger, die grösseren Knoten mehr Pigment enthalten und zwar ist es bei den ersteren, mit weniger Pigment versehenen Knoten namentlich die Peripherie, welche das Pigment enthält, sodass man auch hier wieder an zahlreichen Stellen den Eindruck gewinnt, als wenn das Pigment von dem Stroma aus erst dem eigentlichen Geschwulstgewebe zugeführt werde. Das Verhalten der Geschwulstzellen, ihrer Form und Grösse nach, sowie auch namentlich

nach ihrer Anordnung ist dasselbe wie bei den bisher beschriebenen Präparaten. Das Stroma, welches grössere Geschwulstabschnitte von einander trennt, ist im ganzen reichlicher entwickelt; dasselbe ist zellreicher wie in den bisher beschriebenen Präparaten, und dadurch ist es wohl auch bedingt, dass man das Pigment hier mehr in Zellen eingeschlossen wie frei im Stroma sehen kann. Im übrigen sind die Zellen des Stromas untereinander in ihrer Form und in ihrer Grösse sehr ungleich: man sieht runde Zellen, ovale Zellen, Spindelzellen, namentlich auch hie und da Spindelzellen mit sehr lang ausgezogenen Ausläufern. Was nun das Pigment betrifft, so ist dasselbe auch hier wieder, der Hauptmasse nach, in Form von Körnern angeordnet, die vielfach zu Schollen zusammengesintert sind. In diesen Fällen macht das Pigment den gewöhnlichen gelbbraunen Farbeneindruck. Daneben ist aber auch hier innerhalb der Geschwulstzellen selbst ein ähnliches Verhalten zu bemerken wie wir es für den anscheinend primären Tumor beschrieben haben. Neben Zellen mit blassem Protoplasma finden sich nämlich solche, bei denen das Protoplasma eine gelbgrüne Farbe, in diffuser Weise und ganz gleichmässig verteilt, zeigt, ohne dass man irgend eine Spur von Körnerbildung nachweisen könnte. Daneben sind andere Zellen vorhanden, innerhalb deren feinste, aber ganz vereinzelte Körnchen sichtbar sind; und an manchen Stellen kann man eine Combination von beiden Zuständen, nämlich eine diffuse Gelbfärbung des Protoplasmas und an irgend einer Stelle desselben das erste Auftreten eines solchen feinen Körnchens wahrnehmen. Uebrigens überwiegen der Zahl nach diejenigen Zellen, in denen es schon zur Bildung von reichlichen Pigmentkörnern gekommen ist; und andererseits ist die Zahl derjenigen Zellen, welche die eben besprochene diffuse Färbung des Protoplasmas zeigen, viel geringer wie in dem primären Tumor, der eingangs beschrieben worden ist. Auch hier wird ein besonderes Augenmerk auf das Verhalten der Kerne in den Pigmentzellen verwandt; es lassen sich aber nur dieselben Verhältnisse constatiren, wie sie auch schon für den primären Tumor beschrieben worden sind: Auftreibung der Kerne, Abschnürung in mehrere Teile und namentlich Vacuolenbildung innerhalb derselben. Das Lebergewebe weist auch bei starken Vergrösserungen keine besonderen Veränderungen auf.

Von der Niere gelangt zunächst ein Stück zur Untersuchung, in dem makroskopisch zwei etwa linsengrosse Knötchen, scharf umgrenzt und räumlich ziemlich weit auseinander liegend, sich befinden. Auch nach der Färbung mit Hämatoxylin heben sich diese Knötchen schon für das blosse Auge durch ihre dunkelblaue Färbung scharf von der Umgebung ab. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt sich jedoch bald, dass von diesen Knötchen aus sich stellenweise auch noch eine diffuse Infiltration in die Umgebung fortsetzt. Die beiden grösseren Geschwulstknoten sind ziemlich gleich gross. Der grössere nimmt bei schwacher Vergrösserung gerade ein Gesichtsfeld ein; der andere ist etwas kleiner, so dass in dem Gesichtsfeld überall noch um den Geschwulstknoten eine Zone von Nierengewebe sichtbar ist. Bemerkenswerter Weise zeigt nun dieser kleinere Knoten eine überaus reichliche Menge von braunem Pigment, während der grössere Knoten bei mittlerer Vergrösserung nur an zwei Stellen der Peripherie eine geringe Menge von Pigment erkennen lässt. Was nun zunächst diesen letzteren Knoten betrifft, so sind an demselben folgende Verhältnisse zu constatiren: Die alveoläre Structur des Tumors ist auch hier stellenweise deutlich ausgesprochen; die einzelnen Nester sind verschieden gross, bald länglich, bald rundlich, und weisen hinsichtlich ihrer Zellformen keine Verschiedenheiten von den früher beschriebenen Tumoren auf. An einzelnen Stellen, und zwar namentlich in der Peripherie, kann man noch die Structur der Niere insofern erhalten finden, als hier die Umrisse eines Glomerulus oder auch eines Harnkanälchens noch erhalten sind; es sind aber die Epithelien des Glomerulus ganz und gar durch Geschwulstzellen ersetzt. Es lässt sich das einmal aus der Form der Zellen und aus ihrer intensiveren Kernfärbung schliessen, dann aber auch daraus, dass ein Teil der Zellen dasselbe Pigment führt wie die Geschwulstzellen. Ausserdem ist auch die Glomeruluskapsel erhalten, und es liegt das Geschwulstnest im Kapselraum genau so wie unter normalen Verhältnissen der Glomerulus. Das Pigment liegt auch hier wieder zum Teil in den Geschwulstzellen selbst und zeigt dann meistens schon die Form von dunkelgelben, aus einzelnen Körnern confluirenden Schollen. An andern Stellen liegt das Pigment im Zwischengewebe in der schon mehrfach beschriebenen Form. Nicht überall sieht das Pigment dunkelgelb aus, es finden sich vielmehr auch, namentlich im Zwischengewebe,

heller aussehende Stellen, bei welchen die nähere Untersuchung ergiebt, dass sie aus allerfeinsten Körnchen bestehen, die noch nicht confluirt, vielmehr noch deutlich durch Zwischenräume von einander getrennt sind. Auch hier hat man wieder an vielen Stellen den Eindruck, als wenn das Pigment zunächst im Zwischengewebe gebildet und dann von den peripheren Geschwulstzellen aufgenommen worden sei. Auch in diesem Tumor befinden sich einzelne Zellen, die diffus gelbgrünlich pigmentirtes Protoplasma zeigen, ohne dass man das Pigment in Form von Körnern oder Schollen nachweisen könnte. Das Zwischengewebe zwischen den einzelnen Zellnestern verhält sich im ganzen ähnlich wie bei den früher beschriebenen Präparaten. Sehr bemerkenswert ist ein Befund an einzelnen Harnkanälchen, die namentlich in den peripheren Teilen des Geschwulstknotens noch in ihrer Form erhalten sind und die im Gegensatz zu den schon oben erwähnten Harnkanälchen auch noch keine Umwandlung in Geschwulstzellen erlitten haben, sondern bei denen die der Membrana propria direct ansitzenden Zellen noch ganz und gar das Verhalten von Epithelzellen zeigen. Trotz dieses Verhaltens erweisen sich diese Zellen schon mit Pigmentkörnern, und zwar mit noch nicht confluirten Pigmentkörnern erfüllt. Das Pigment liegt nur in der Peripherie der Zelle. Der Kern ist gut gefärbt und zeigt auch bei Vergrösserung mit Immersion keine Formveränderungen und keine Zerfallserscheinungen. In der Umgebung dieses Knotens finden sich nun noch innerhalb eines im ganzen seiner Form nach erhaltenen Nierengewebes einzelne kleinste Geschwulstknötchen, die entweder ein Harnkanälchen oder noch häufiger einen Glomerulus substituirt haben. Das Protoplasma des umgebenden Nierengewebes ist auffallend blass und trüb, zeigt aber im allgemeinen noch wohl erhaltene Kernfärbung.

Der zweite kleinere und stark pigmentirte Tumor zeigt nun folgende Veränderungen: Das Pigment ist durch den ganzen Geschwulstknoten verteilt. Es ist in sehr reichlicher Menge vorhanden und erscheint überall in der Form von intensiv gelb gefärbten Schollen. Es liegt teils innerhalb von Geschwulstzellen, teils im Stroma und seinen Zellen. Auffällig ist hier wieder vor allen Dingen der Befund von Zellen mit diffus grüngelblich gefärbtem Protoplasma, ohne dass Körner und Schollen zu erkennen wären. Diese Zellen sind hier verhältnismässig zahlreich vorhanden;

sie liegen zerstreut zwischen den andern Geschwulstzellen. Was im übrigen die Anordnung der Geschwulstmasse selbst betrifft, so differirt dieselbe nicht wesentlich von dem eben beschriebenen nicht pigmentirten Knoten. Nur ist hier verhältnismässig mehr Nierengewebe zwischen dem Geschwulstgewebe erhalten, so dass die Geschwulst selbst keinen so dicht gefügten Bau aufweist. Neben dem vollständig erhaltenen Nierengewebe ist dann an andern Stellen nur noch die äussere Form der Nierenstructur erhalten, während das Gewebe selbst durch Geschwulstgewebe ersetzt ist.

Zur Untersuchung der Metastasen aus der Schilddrüse gelangt ein etwas grösserer Knoten, in dem makroskopisch normales Schilddrüsengewebe nicht zu sehen ist, und der schon für das blosse Auge durch seine starke Pigmentirung ausgezeichnet ist. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigen sich der alveoläre Bau und die Zellformen, die an den bisherigen Präparaten schon mehrfach beschrieben worden sind. Es ist sogar der alveoläre Bau hier noch deutlicher ausgesprochen wie an vielen der bisherigen Präparate. Es zeigt sich nun ferner, dass dieser Tumor an einer Seite von einer bindegewebigen Kapsel umgeben ist, welche ziemlich zahlreiche Gefässe enthält. In einem Winkel des Präparats befindet sich zwischen dieser Kapsel mit ihren Gefässen und der eigentlichen Tumormasse noch eine Lage von Drüsenalveolen, welche durch diese Form sowie durch die Form ihrer Zellen sich als normales Schilddrüsengewebe ausweisen. Pigment enthalten diese Zellen nicht. Sie unterscheiden sich in ihrer Form deutlich von den eigentlichen Geschwulstzellen. Verfolgt man dieses bindegewebige Septum aber weiter, so sieht man, dass dasselbe von der Geschwulstmasse durchbrochen wird und schliesslich verschwindet, indem es ganz in die Geschwulstmasse aufgeht. In dieser Partie treten nun die ziemlich stark gefüllten Gefässe des bindegewebigen Septums in die engste Beziehung zu den eigentlichen Geschwulstnestern. Die Gefässe selbst sind da, wo sie in die Geschwulstmasse selbst eingebettet sind, alle mit roten Blutkörperchen und dazwischen liegenden, in ihrer Menge der Norm entsprechenden, weissen Blutkörperchen gefüllt. Thrombosen lassen sich an keinem einzigen Gefäss nachweisen. Was nun die Beziehung des Pigments zu diesen Gefässen betrifft, so reichen die Pigmentzellen zum Teil ganz dicht an das Gefäss. Hie und da werden auch innerhalb des Lumens grosse pigmentirte

Geschwulstzellen gefunden. Ausserdem aber sieht man an einzelnen Stellen, dass auch die Endothelzellen der Gefässwand, die an dieser Stelle überhaupt nur aus einer einfachen Zelllage besteht, Pigmentkörnchen aufgenommen haben. Es unterscheiden sich namentlich bei Immersionsuntersuchung diese Endothelzellen ihrer Form und Lage nach ganz genau von den einzelnen Geschwulstzellen. Bezüglich derjenigen Partien der Geschwulst, die weiter entfernt von dem eben erwähnten Septum liegen, gilt im allgemeinen das, was schon von früheren Präparaten beschrieben worden ist, namentlich in Betreff der Lagerung des Pigments. Das Zwischengewebe verhält sich jedoch hier zum Teil anders, insofern als dasselbe auf viel grössere Strecken hin den Charakter des Schleimgewebes zeigt. An einzelnen Stellen sind ganze Inseln von derartigem Gewebe vorhanden, die dann zum Teil auch Pigmentzellen zeigen.

Von der Lunge gelangen zwei Stellen zur Untersuchung, von denen die eine einen linsengrossen, die andere einen erbsengrossen Knoten enthält. Das normale Lungengewebe zeigt nur geringe Veränderungen. Die Alveolen sind in der Umgebung der Geschwulstknoten etwas erweitert; und es fällt auf, dass im Verhältnis zu dieser Erweiterung die Alveolarsepta verhältnismässig sehr dick erscheinen. Diejenigen Septa, welche in der Nähe des kleineren Geschwulstknötchens gelegen sind, zeichnen sich durchweg dadurch aus, dass sie stark erweiterte und prall gefüllte, nirgends aber thrombosirte Gefässe enthalten. Die Septa enthalten hie und da pechschwarzes Pigment eingelagert, welches an der Grenze des Geschwulstknotens zum Teil direct neben dem Geschwulstpigment gelegen ist, sich von diesem aber durch seine Farbe auf das deutlichste unterscheidet. Innerhalb des Geschwulstknotens selbst ist Lungengewebe nicht mehr nachzuweisen. Hinsichtlich der alveolären Anordnung und hinsichtlich der Verteilung des Pigments sind dieselben Verhältnisse zu constatiren wie früher. Auch hier findet sich in einzelnen Zellen eine mehr diffuse Färbung des Protoplasmas. Das körnige Pigment ist vorherrschend, aber durchaus nicht ausschliesslich hier in dem interstitiellen Gewebe abgelagert. Innerhalb einzelner Geschwulstnester fallen mehr grau aussehende Partien auf, die gewöhnlich im Centrum gelegen sind und weniger Zellen enthalten wie die umgebende Geschwulstmasse. Die noch vorhandenen Kerne zeigen keine Zerfallserscheinungen und Reste von zerfallenen Kernen sind ebenfalls nicht sichtbar;

sichtbar; trotzdem ist es wahrscheinlich, dass es sich hier um eine beginnende Nekrose handelt. Es soll aber noch besonders hervorgehoben werden, dass an diesen Stellen durchaus nicht reichlicher Pigment gelegen ist. — Der grössere Knoten unterscheidet sich von dem kleineren im übrigen nicht wesentlich. Nur enthält er an einzelnen Stellen wenigstens noch eine Andeutung der Structur des Lungengewebes, insofern als man hier die Alveolarsepta in ihren Umrissen noch deutlich erkennen kann und es den Anschein hat, als wenn eine Anfüllung der Alveolen mit Geschwulstmasse stattgefunden habe.

Weiterhin gelangen noch Stücke vom Sternum, welche mit Geschwulstmasse ganz durchsetzt sind, zur Untersuchung. Es sei zunächst hervorgehoben, dass in diesen Präparaten nur noch an einer Stelle ganz schmale und spärliche Reste von einigen Knochenbalken vorhanden sind. Es giebt im übrigen das ganze Präparat Bilder von den schon vielfach beschriebenen Geschwulstmassen. Dieselben zeigen auch hier, namentlich am Rande des Präparats, noch eine deutlich alveoläre Anordnung. Ein Unterschied gegenüber den früher beschriebenen Präparaten ist nur insofern vorhanden, als nach der Mitte des Präparats zu der alveoläre Charakter der Geschwulst stellenweise etwas verloren geht und einer mehr diffusen, infiltratartigen Masse Platz macht. Ausserdem enthält der Tumor an einzelnen Stellen breite und ausgedehnte Züge von Schleimgewebe. Das Pigment ist in diesem Knochentumor fast ausnahmslos im Zwischengewebe vorhanden. Es tritt dagegen die Menge des Pigmentes, welches innerhalb der Geschwulstknötchen selbst gelegen ist, ganz erheblich zurück. Erwähnt sei noch, dass der Tumor am Rande mehrere grosse und prall gefüllte Gefässe zeigt, die dicht an die Geschwulstmasse angrenzen, nirgends aber durch Thromben verschlossen sind oder in ihrer Umgebung Hämorrhagien zeigen. Auch gelingt es nicht, eine Beziehung zum Pigment aufzudecken.

Weiterhin kommen dann die Metastasen aus dem Gehirn zur Untersuchung. Bezüglich des alveolären Baus der Geschwulst unterscheiden sich diese Metastasen nicht von den bisher beschriebenen. Innerhalb des Geschwulstknötchens ist das Zwischengewebe an einzelnen Stellen noch deutlich von der Beschaffenheit des Gliagewebes, während es an andern Stellen mehr dem Schleimgewebe gleicht, welches schon mehrfach an früheren Metastasen

beobachtet worden ist. Auch hier ist ein grosser Teil des Pigments innerhalb des Zwischengewebes gelegen, und zwar sehr häufig in Form von feinsten hellgelben Körnern, die noch nicht zu grösseren Schollen confluirt sind. Die Geschwulstzellen selbst zeigen verhältnismässig nur wenig Pigment und auch hier zeigen einzelne Geschwulstzellen eine diffuse Verfärbung ihres Protoplasmas, ohne dass es möglich wäre, einzelne Pigmentkörner zu unterscheiden. Die umgebende Gehirnsubstanz zeigt absolut keine Veränderungen.

Um schliesslich auch noch das Verhalten der Metastasen innerhalb von Muskelgewebe kennen zu lernen, werden Stücke vom Herzen und vom Zwerchfell untersucht. Das Verhalten ist hier im ganzen das Gleiche wie an den bisher beschriebenen Präparaten. Auffallend stark ist die Pigmentirung des deutlich entwickelten Zwischengewebes, welches hier im Gegensatz zu vielen andern Stellen den ausgesprochenen Charakter von ziemlich derbem, fibrösem Gewebe aufweist. Im allgemeinen ist auch die Peripherie der Knoten stärker pigmentirt wie das Centrum. Zellen mit diffuser Pigmentirung des Protoplasmas sind verhältnismässig selten. Die Muskulatur erscheint nur auseinander gedrängt durch die Geschwulstmassen; sie weist sonst keine besonderen Veränderungen auf.

Fassen wir nun das eben Beschriebene kurz zusammen: Als primärer Tumor ist wohl der vom Patienten selbst zuerst beobachtete und in der Krankengeschichte beschriebene, gänseeigrosse Tumor hinter dem rechten Ohr aufzufassen und es wäre vielleicht möglich, dass derselbe von einer Lymphdrüse ausgegangen ist. Aus dem histologischen Befund konnten zwar keinerlei Anhaltspunkte dafür gewonnen werden, — offenbar war die Geschwulstentwickelung schon zu weit fortgeschritten, — doch liesse sich vielleicht vom klinischen Standpunkt, wenn man Perrin's[1]) Ausführungen beipflichtet, die topographische Ausbreitung der Metastasen auf der Haut in diesem Sinne verwerten. Nach Perrin sitzen nämlich charakteristischer Weise, wenn sich der primäre Tumor in den Eingeweiden oder den Lymphdrüsen entwickelt hat — nur letzteres käme hier in Betracht — bei der

---

[1]) Perrin: De la sarcomatose cutanée. Thèse pour le doctorat en médecine. Paris 1886.

secundären Hautsarcomatose die metastatischen Hauttumoren, wie in dem beschriebenen Fall, regelmässig am Rumpf, während Kopf, Gesicht und Extremitäten nur in geringer Weise befallen werden oder ganz frei bleiben. In den von Perrin zusammengestellten Fällen scheint eine Pigmentirung gefehlt zu haben.

Sechs Wochen nach dem Auftreten des primären Tumors wurden schon die ersten Metastasen auf der Haut bemerkbar, welche sich nun im Laufe von acht Monaten nicht nur noch weiter in der Haut, sondern auch derart über alle Organe des Körpers verbreiteten, wie sich aus der Sektion ergab, dass der exitus letalis eintrat.

Was den allgemeinen histologischen Bau angeht, so zeigen die Tumoren alle eine deutlich ausgesprochene alveoläre Structur, die Geschwulstzellen sind Spindelzellen. Das überall deutlich entwickelte Stroma zeigt stellenweise den Charakter des Schleimgewebes (primärer Tumor, Schilddrüse, Sternum, Gehirn). In der Peripherie der Tumoren sind weite, prall gefüllte Gefässe (primärer Tumor, Schilddrüse, Lunge, Sternum); bei einigen (primärer Tumor, Schilddrüse) finden sich auch solche im Stroma. Doch konnte keine deutliche Beziehung zu den Gefässen entdeckt werden, so dass die Tumoren nicht als plexiforme Angiosarcome aufgefasst werden können.

Die Pigmentirung ist bei den verschiedenen Tumoren ganz ungleich: so sind auch in diesem Falle die Metastasen zum Teil stärker gefärbt als der primäre Tumor, ein vielfach beobachtetes Verhalten; die Hautknoten enthalten fast gar kein Pigment; im Gehirn sind schon makroskopisch neben einander stark pigmentirte neben ganz farblosen Geschwulstknoten zu beobachten.

Der bei weitem grösste Teil des Pigments liegt im Zwischengewebe, teils frei, teils in Zellen eingeschlossen, während die Pigmentirung des eigentlichen Geschwulstgewebes dagegen sehr zurücktritt. Auch betrifft die Pigmentirung vorzugsweise die Peripherie der Geschwulstalveolen und man hat vielfach den Eindruck, als ob das Pigment vom Stroma aus in das eigentliche Geschwulstgewebe eingewandert sei (Haut, Leber, Niere). Die schon häufig beobachtete diffuse Färbung eines Teils der Geschwulstzellen konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Es ist dies ein teils als Anfangs-, teils als Endstadium aufgefasstes Verhalten, aus welchem sich jedenfalls bestimmte Schlüsse nicht ziehen lassen.

Welche Folgerungen lassen sich nun aus dem histologischen Befund für die Bildung des Pigments gewinnen? Eine bestimmte Beziehung der Pigmentirung zu den Gefässen war nicht nachzuweisen. Namentlich konnte ich die von Gussenbauer vertretene Ansicht nicht bestätigt finden. Obwohl an einzelnen Stellen (Schilddrüse, Knochentumor) zahlreiche weite und prall gefüllte Gefässe in den Tumoren vorhanden waren, so konnten doch auch hier nirgends Thrombosen constatirt werden. Dagegen habe ich in Uebereinstimmung mit Langhans, Hirschberg und Birnbacher unter den verschiedenen Pigmentformen Bilder gesehen, welche an Uebergangsformen zwischen roten Blutkörperchen erinnerten. Doch möchte ich daraus keinen bestimmten Schluss ziehen.

Das Vorwiegen der Pigmentirung des Stromas gegenüber dem eigentlichen Geschwulstgewebe; die stärkere Färbung der Peripherie der Alveolen, wobei man, wie schon mehrfach erwähnt, vielfach den Eindruck hatte, als ob das Pigment vom Stroma aus in das Geschwulstgewebe eingewandert wäre; die Thatsache, dass an einzelnen Stellen die normalen unveränderten Gewebszellen (Niere) dasselbe Pigment zeigten, wie die Geschwulstzellen; endlich der wahrscheinliche Ausgangspunkt von einem physiologischer Weise nicht pigmentirten Gewebe: dies alles spricht entschieden für die von Schmidt aufgestellte Theorie, welcher ich mich demnach vollkommen anschliessen kann. Es lassen sich auch, wie mir scheint, die meisten der bisher beschriebenen Fälle, wenn nicht alle, bei genauer Betrachtung sehr wohl mit derselben in Einklang bringen. Vermag sie auch nicht uns über die letzte Ursache der Pigmentbildung aufzuklären, so giebt sie uns doch in wesentlich einfacherer, ich möchte sagen mehr natürlicher Weise über die Pigmentirung der melanotischen Sarcome Aufschluss, als alle früheren Ansichten. Auch dünkt mir ein weiterer Vorzug derselben der Umstand zu sein, dass sie uns durch die Zurückweisung der bisher allgemein gültigen Annahme einer localen Pigmentbildung den Gedanken erweckt, dass histologische und chemische Untersuchungen allein nicht ausreichen dürften, um dem Wesen der Pigmentbildung auf die Spur zu kommen, dass vielmehr in dieser Beziehung nur durch eine Combination jener Methoden mit Stoffwechsel- und Blutuntersuchungen von Patienten, die an

Melanose leiden, etwas zu erwarten ist. Dass Blutuntersuchungen nicht resultatlos sein dürften, beweist der von Terrillon[1]) beschriebene Fall, in welchem eine grosse Zahl schwärzlicher, sehr feiner Granulationen sich im Blute vorfand.

[1]) Terrillon: Mélanose généralisée ayant débutée par une petite lèvre de la vulve. Annales de Gynécologie. Vol. XXVI.

Es bleibt mir noch die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Ziegler für die gütige Ueberlassung des Materials meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Herrn Prof. Dr. von Kahlden sage ich für die mir sowohl bei der Abfassung dieser Arbeit als auch bei der Herstellung der Präparate und insbesondere bei der Feststellung des mikroskopischen Befundes in liebenswürdigster Weise erteilte Unterstützung und Belehrung meinen innigsten Dank.



